

Global Spread of Multiple Aminoglycoside Resistance Genes

Kunikazu Yamane,* Jun-ichi Wachino,*
Yohei Doi,* Hiroshi Kurokawa,*
and Yoshichika Arakawa*

Emergence of the newly identified 16S rRNA methylases RmtA, RmtB, and ArmA in pathogenic gram-negative bacilli has been a growing concern. ArmA, which had been identified exclusively in Europe, was also found in several gram-negative pathogenic bacilli isolated in Japan, suggesting global dissemination of hazardous multiple aminoglycoside resistance genes.

Multidrug-resistant gram-negative super microbes have been emerging worldwide. Since carbapenems and fluoroquinolones are the last resort against infections caused by gram-negative bacilli (1,2), the proliferation and dissemination of such clinical isolates that produce metallo- β -lactamases and acquire mutations in *gyrA* and *parC* genes have become a global threat (3,4). Aminoglycosides, including amikacin and tobramycin, are still potent agents for use against resistant bacilli. One of the most common resistance mechanisms against aminoglycosides is the production of aminoglycoside-modifying enzymes, such as aminoglycoside acetyltransferases, aminoglycoside phosphorylases, and aminoglycoside adenytransferases (5), which are mainly mediated by transferable large plasmids.

Recently, a series of special methylases that protect microbial 16S rRNA, the main target of aminoglycosides, was identified in several nosocomial pathogens, including *Pseudomonas aeruginosa* (6), *Serratia marcescens* (7), and *Klebsiella pneumoniae* (8). The newly identified 16S rRNA methylases RmtA and RmtB were reported from Japan in 2003 and 2004, respectively (6,7). The gene for ArmA was initially sequenced in *Citrobacter freundii* isolated in Poland (GenBank accession no. AF550415) and later characterized in *K. pneumoniae* isolated in France in 2003 (8). In 2004, nosocomial spread of ArmA- or RmtB-producing *Escherichia coli* and *K. pneumoniae* was reported from Taiwan (9).

These enzymes are capable of conferring an extraordinary high level of resistance (MIC >512 mg/L) against most clinically important aminoglycosides as was

observed among aminoglycoside-producing actinomycetes, suggesting their probable phylogenetic relationship with the intrinsic 16S rRNA methylases of actinomycetes (Figure). RmtA shared 82% amino acid identity with RmtB, but the amino acid sequence similarities between 16S rRNA methylases isolated from pathogenic gram-negative microbes and those from aminoglycoside-producing actinomycetes were relatively low ($\leq 33\%$). From analyses of the genetic environments of genes encoding 16S rRNA methylases, the *rmtA* gene is likely associated with the mercury-resistant transposon Tn5041 (10); the *rmtB* gene was found in the flanking region of Tn3-like structure (7). The *armA* gene was found on a large plasmid which carries a type 1 integron (8) that mediates various gene cassettes responsible for multiple antimicrobial resistance. The structure of these genetic environments implied that the genes for these 16S rRNA methylases are mediated by mobile genetic elements carried by transferable large plasmids (7,8,10). In fact, the *rmtA* gene was transferred from *P. aeruginosa* strain AR-2 to an aminoglycoside-susceptible *P. aeruginosa* strain 105 by conjugation in vitro (6). The *rmtB* gene was also transferred from *S. marcescens* S-95 to *E. coli* by transformation (7). The *armA* gene was located on a composite transposon Tn1548 (11).

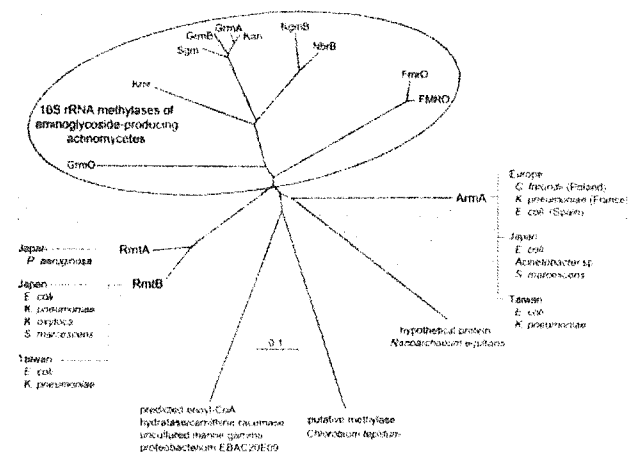


Figure. Phylogenetic relationship among the 16S rRNA methylases. Each amino acid sequence was subjected to the analysis referred to the following sources: FmrO, accession no. JN0651; Kmr, accession no. AB164642; GmA, accession no. M55520; GmB, accession no. M55521; GmO, accession no. AY524043; Kan, accession no. AJ414669; Sgm, accession no. A45282; KgmB, accession no. S60108; NbrB, accession no. AF038408; FMRO, Q08325; RmtA, (6); RmtB, (7); ArmA, (8); predicted enoyl-CoA hydratase/carnithine racemase of uncultured marine gamma proteobacterium EBAC20E09, accession no. AAS73112; putative methylase of *Chlorobium tepidum*, accession no. AAM72273; hypothetical protein of *Nanoarchaeum equitans*, accession no. AAR39385. The ClustalW program provided by the DNA Data Bank of Japan (<http://www.ddbj.nig.ac.jp/search/clustalw-e.html>) was used in this study.

*National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

Thus, the growing concern was that these newly identified aminoglycoside-resistance genes could easily spread and be further disseminated among the glucose-nonfermentative gram-negative bacilli, including *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. and the genera belonging to the family *Enterobacteriaceae*.

The Study

We conducted a preliminary screening of the 16S rRNA methylase-producing bacilli on our gram-negative microbial stock of 2,877 strains isolated from Japanese hospitals within the past several years. Arbekacin, a semisynthetic aminoglycoside belonging to the kanamycin group, requires 2 modifications at the (6') aminogroup and the (2'') hydroxyl group for inactivation, so this agent is not inactivated by known plasmid-mediated aminoglycoside-modifying enzymes. Therefore, a high-level arbekacin resistance (MIC >512 mg/L) was used as a marker for screening the 16S rRNA methylase-producing strains. All arbekacin-resistant strains were subjected to polymerase chain reaction (PCR) analysis to detect *rmtA*, *rmtB*, or *armA*, and all strains were PCR positive, except for a strain of *Acinetobacter* demonstrating a very high level of resistance to arbekacin (MIC 1,024 mg/L). This strain was later shown to produce both aminoglycoside 6'-acetyltransferase and 2''-adenyltransferase (12), so arbekacin was inactivated in this strain by both 6'-acetylation and 2''-adenylation. Each PCR primer set was used to detect *rmtA* and *rmtB* genes as in our previous reports (6,7). The PCR primers for amplification of *armA* were newly designed (forward: 5'-AGG TTG TTT CCA TTT CTG AG-3', reverse: 5'-TCT CTT CCA TTC CCT TCT CC-3'), and the predicted size of the amplicon was 590 bp. These 3 sets of PCR primers were very reliable in detecting *rmtA*, *rmtB*, and *armA* genes, respectively. Each PCR amplicon was then subjected to sequencing analyses on both strands to

confirm its nucleotide sequences for detecting mutations in the methylase genes.

As reported in our previous study, *rmtA* and *rmtB* genes had been found in *P. aeruginosa* isolates (6,10) and in 1 strain of *S. marcescens* (7), respectively. As shown in the Table, 5 *P. aeruginosa* strains isolated after our previous report (6) were *rmtA* positive. The *rmtB* gene was additionally identified in 4 *K. pneumoniae*, 2 *E. coli*, and 1 *K. oxytoca* strains in Japan. To our surprise, the *armA* gene, which had been found in various gram-negative microbial species belonging to the family *Enterobacteriaceae* exclusively in Europe as reported by Galimand et al. (13), was also identified in Japan in 1 strain each of *E. coli*, *S. marcescens*, and *Acinetobacter* sp. Notably, the *armA* and *rmtB* genes were also recently identified in *K. pneumoniae* and *E. coli* in Taiwan (9). Furthermore, the genetic environment of the *armA* gene found in *C. freundii* isolated in Poland was similar to that of *K. pneumoniae* isolated in France. The genetic environments of the *armA* gene found in the 3 Japanese microbial species, *E. coli*, *S. marcescens*, and *Acinetobacter* sp. (GenBank accession nos. AB116388 and AB117519), were also similar to those found in Europe (GenBank accession nos. AF550415 and AY220558). These findings suggest that the ArmA-producing gram-negative nosocomial microbes that harbor a very similar genetic environment carrying the *armA* gene have spread globally.

Conclusions

As described previously, arbekacin still shows a very broad antimicrobial spectrum from gram-positive to gram-negative nosocomial microbes and has been approved solely to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in Japan since 1990 to ensure the prudent use of this agent. The emergence and presence of the 16S rRNA methylase-producing gram-negative bacilli,

Table. Methylase-producing strains of 16S rRNA identified after previous study (6)

| Species and strain | Type | Year of isolation | Hospital | Prefecture |
|-------------------------------------|------|-------------------|----------|------------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> P122 | RmtA | 2002 | A | Aichi |
| <i>P. aeruginosa</i> P340 | RmtA | 2002 | B | Gifu |
| <i>P. aeruginosa</i> 02-386 | RmtA | 2002 | C | Saitama |
| <i>P. aeruginosa</i> 03-29 | RmtA | 2003 | D | Aichi |
| <i>P. aeruginosa</i> 03-230 | RmtA | 2003 | E | Shizuoka |
| <i>Escherichia coli</i> 01-139 | RmtB | 2001 | H | Yamanashi |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> 01-140 | RmtB | 2001 | H | Yamanashi |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> 01-141 | RmtB | 2001 | H | Yamanashi |
| <i>K. pneumoniae</i> 01-142 | RmtB | 2001 | H | Yamanashi |
| <i>E. coli</i> C316 | RmtB | 2002 | F | Hyogo |
| <i>Serratia marcescens</i> S95 | RmtB | 2002 | G | Kohchi |
| <i>K. pneumoniae</i> 03-252 | RmtB | 2003 | H | Yamanashi |
| <i>K. pneumoniae</i> 03-518 | RmtB | 2003 | H | Yamanashi |
| <i>E. coli</i> C316-2 | ArmA | 2003 | F | Hyogo |
| <i>S. marcescens</i> ARS8 | ArmA | 2003 | I | Tochigi |
| <i>Acinetobacter</i> sp. ARS6 | ArmA | 2003 | J | Kanagawa |

however, has not been well recognized in Japan to date; arbekacin has not been listed among the antimicrobial agents for daily antimicrobial susceptibility testing of gram-negative microbes.

The use of semisynthetic aminoglycosides, including arbekacin, in Japanese clinical settings for >10 years may have promoted the emergence and dissemination of the 16S rRNA methylase-producing gram-negative microbes in Japan. The large amount of various aminoglycosides used in livestock-farming environments could have also been a selective pressure for the emergence and spread of pathogenic microbes that harbor genetic determinants for the newly identified 16S rRNA methylases, as exemplified by recent isolation of ArmA-producing *E. coli* from swine in Spain (GenBank accession no. AY522431).

Since acquisition of multidrug resistance against clinically important antimicrobial agents such as carbapenems and fluoroquinolones has been developing rapidly worldwide, the acceleration of even greater aminoglycoside resistance among gram-negative bacilli promises to become an actual clinical concern in the near future, just as vancomycin-resistant enterococci (VRE) did in the 1990s (14). The emergence of gram-positive cocci including MRSA and VRE that acquire the 16S rRNA methylase could also be a grave clinical matter, although fortunately no such hazardous microbes have been identified. Thus, steps must be taken to block further proliferation of these multidrug-resistant gram-negative super microbes, including *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, and *Acinetobacter* spp., as well as multidrug-resistant cocci such as MRSA and VRE, which have acquired an extraordinarily high level of resistance to various aminoglycosides through production of 16S rRNA methylases, especially in clinical environments.

This work was funded in part by grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (H15-Shinkou-9, H15-Shinkou-10) and Grant-in-Aid for Young Scientists (B) 16790318 from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan.

Dr. Yamane, a physician with background in intensive care and emergency medicine, is currently working at National Institute of Infectious Diseases, Japan. His current research interest is molecular mechanisms of antimicrobial resistance in nosocomial bacteria.

The opinions expressed by authors contributing to this journal do not necessarily reflect the opinions of the Centers for Disease Control and Prevention or the institutions with which the authors are affiliated.

References

- Schwaber MJ, Cosgrove SE, Gold HS, Kaye KS, Carmeli Y. Fluoroquinolones protective against cephalosporin resistance in gram-negative nosocomial pathogens. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:94-9.
- Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3442-7.
- Kurokawa H, Yagi T, Shibata N, Shibayama K, Arakawa Y. Worldwide proliferation of carbapenem-resistant gram-negative bacteria. *Lancet.* 1999;354:955.
- Sahm DF, Thornsberry C, Jones ME, Karlowsky JA. Factors influencing fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:1651-4.
- Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev.* 1993;57:138-63.
- Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, et al. Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet.* 2003;362:1888-93.
- Doi Y, Yokoyama K, Yamane K, Wachino J, Shibata N, Yagi T, et al. Plasmid-mediated 16S rRNA methylase in *Serratia marcescens* conferring high-level resistance to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:491-6.
- Galimand M, Courvalin P, Lambert T. Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in *Enterobacteriaceae* due to 16S rRNA methylation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2565-71.
- Yan JJ, Wu JJ, Ko WC, Tsai SH, Chuang CL, Wu HM, et al. Plasmid-mediated 16S rRNA methylases conferring high-level aminoglycoside resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from two Taiwanese hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:1007-12.
- Yamane K, Doi Y, Yokoyama K, Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, et al. Genetic environments of the *rmtA* gene found in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:2069-74.
- Lambert T, Galimand M, Sabtcheva S, Courvalin P. The *armA* aminoglycoside resistance methylase gene is borne by composite transposon Tn1548 [Abstract C1-1496]. Presented at the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Washington; 2004 Oct 30-Nov 2.
- Doi Y, Wachino J, Yamane K, Shibata N, Yagi T, Shibayama K, et al. Spread of novel aminoglycoside resistance gene *aac(6)-Iad* among *Acinetobacter* clinical isolates in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:2075-80.
- Galimand M, Sabtcheva S, Kantardjiev T, Poirer L, Arlet G, Courvalin P, et al. The *armA* aminoglycoside resistance methylase gene is disseminated in *Enterobacteriaceae* by an *inclM* plasmid mediating CTX-M-beta-lactamase [Abstract C2-59]. Presented at the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago; 2003 Sep 14-17.
- Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, Willey BM, Williams G, Faur Y, et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City. *Lancet.* 1993;342:76-9.

Address for correspondence: Yoshichika Arakawa, Department of Bacterial Pathogenesis and Infection Control, National Institute of Infectious Diseases, 4-7-1 Gakuen, Musashi-Murayama, Tokyo 208-0011, Japan; fax: 81-42-461-7173; email: yarakawa@nih.go.jp

●原 著●

新生児集中治療室 (NICU) における 院内感染対策サーベイランス項目の検討

*¹大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科, *²元福岡こども病院 新生児科, *³順天堂伊豆長岡病院 新生児科,
*⁴元名古屋第二赤十字病院 新生児科, *⁵長野県立こども病院 新生児科, *⁶元国立国際医療センター 小児科

北島博之*¹・近藤 乾*²・志賀清悟*³・側島久典*⁴・中村友彦*⁵・宮澤廣文*⁶

日本未熟児新生児学会雑誌別刷

(第17巻 第2号 2005年6月)

新生児集中治療室 (NICU) における 院内感染対策サーベイランス項目の検討

*¹大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科, *²元福岡こども病院 新生児科, *³順天堂伊豆長岡病院 新生児科,
*⁴元名古屋第二赤十字病院 新生児科, *⁵長野県立こども病院 新生児科, *⁶元国立国際医療センター 小児科

北島博之*¹・近藤 乾*²・志賀清悟*³・側島久典*⁴・中村友彦*⁵・宮澤廣文*⁶

Key Words : NICU, nosocomial infection, infection control, surveillance system

要 旨

新生児医療連絡会会員の所属する169施設へ2000年における極低出生体重児 (VLBW) の院内感染のアンケート調査を行い、新生児集中治療室 (NICU) における感染予防対策を解析し、サーベイランス項目対象の適否を目的とした。回答を得た90施設のうち VLBW 年間入院数が20名以上の60施設の MRSA 感染対策を検討した。VLBW (3,214入院) の院内感染率は11.1%, MRSA 感染が46%を占めた。MRSA 感染症対策項目を検討すると、MRSA 感染率 (MRSA 感染数/総院内感染数) の高い病院では、高い総感染率・少ない MRSA 保菌患児治療・低い処置中手袋使用率・高い器具個別化率・低い手洗いのヨードやオゾン水使用率・低い保育器終末消毒率であった。MRSA 感染率を目的変数・上記項目を説明変数として多重ロジスティック回帰分析を行なうと、ムピロシンによる保菌患児治療 (OR : 3.34, $p = 0.044$) が有意に感染率を低下させ、保育器終末消毒 (OR : 3.74, $p = 0.054$) もその傾向であった。上記の背景因子を含めた病院のシステム情報を院内感染対策サーベイランスの調査項目に盛り込む必要性を認めた。

緒 言

新生児集中治療室 (NICU) において院内感染予防は新生児ケアの最重要項目である。ただ院内感染の原因は、原因細菌・職員・患児・各種の治療行為など多岐にわたることも多く、撲滅させる

ことは容易ではない。しかも MRSA で代表される職員・患児を介した感染症が増加しており、対処に苦慮している。しかしまた MRSA 感染症が非常に稀な病院もあることは事実である。この病院間差がどこに端を発しているのか調査することは重要である。感染症サーベイランスと共に、施設情報として院内感染予防対策項目をデータとして収集・解析することにより、新たな院内感染予防の考え方が導かれる可能性もあり、今後の方針に加える。従ってそれぞれの新生児集中治療室

別刷請求先：〒594-1101 大阪府和泉市室堂町840
大阪府立母子保健総合医療センター
新生児科
北島博之

(NICU)における院内感染予防対策の傾向を解析し、院内感染対策項目内容を吟味することで、サーベイランス項目対象として妥当か否かを評価することを目的とした。

対象と方法

2001年1月に新生児医療連絡会会員の所属する施設へ極低出生体重児 (VLBW) の院内感染症と感染対策に関するアンケート調査 (図1) を行った。169施設にアンケート調査用紙を送り、90施設から回答を得た。超低出生体重児 (ELBW) の年間入院数が5名以上、VLBWが20名以上の施設72のうち、回答項目が満たされている60施設の内容 (VLBWの感染症例のリスト・NICUの規模や職員数・MRSA感染症対策・一般細菌感染症対策) を検討した。アンケート調査内容から、特にMRSA感染症を対象にして対策項目を絞り、その発症頻度の多寡により感染症増加の背景因子を検討した。解析方法は、まずVLBWにおけるMRSA感染率 (MRSA感染数/総感染数: MRSA感染の総細菌感染における割合) を求め、MRSA感染率を4分画してその高低により病院を分類した。ついで感染率の25%未満と75%以上の施設でのMRSA感染対策内容を比較し、感染率に関与していると考えられる項目を抽出した。MRSA感染率25%未満と75%以上をそれぞれ目的変数とし、各抽出項目を説明変数として、Statflex Ver.5.0による多重ロジスティック回帰分析を行った。

結 果

1. 極低出生体重児と院内感染発症率

2000年におけるアンケート90施設全体での年間VLBW入院数は3,214名であり、院内感染症総数359例で発症率は11.1%であった。一方検討対象項目を満たした60施設のVLBW平均入院数は 48.9 ± 21.7 (SD)、院内感染症の平均発症率は $12.4 \pm 9.7\%$ で平均MRSA感染症発症率は $5.1 \pm 5.7\%$ であった。感染症例の起炎菌別内容は、最も

多い起炎菌はMRSA165例で発症率5.1% (感染症のうちの比率165/359: 46.0%) 次いで緑膿菌21例 (5.8%) カンジダ18例 (5.0%) コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) 18例 (CNS感染症例は同一施設で11例もあった) (5.0%)、その他の菌によるもの36例 (10.0%)、不明101例 (28.1%) であった。菌種別感染症発症数を表1に示す。

2. 院内感染の臨床症状と死亡率

敗血症92例 (死亡率35.9%)、敗血症疑い74例 (12.2%)、軽症も含む肺炎88例 (10.2%)、壊死性腸炎29例 (55.2%) 腸炎10例 (20%)、皮膚病変18例 (11.1%)、関節炎/骨髄炎3例 (0%)、膿瘍5例 (0%)、髄膜炎/脳室炎9 (33.3%)、その他7例 (14.3%)、そしてNTEDが34例 (0%) であった。VLBWの全院内感染による平均死亡率は18.1%、MRSA感染による平均死亡率は12.1%であった。その他起炎菌別の死亡率はコアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) 22.2%・カンジダ61.1%・緑膿菌33.3%であった。部位別院内感染症は表2に示す。

3. MRSA感染症の検討

1) 総感染症におけるMRSA感染症の頻度による施設の分類

アンケート解析対象として、VLBWの感染症の約半数を占めるMRSA感染症に焦点を絞った。全院内感染症を分母にしてMRSA感染症の割合を%で表わしMRSA感染率と定義した。VLBWのMRSA感染率はNICUでの死亡率と反比例していた ($r = -0.374$, $p = 0.0032$) と同時に、VLBWの入院数の多いほうが感染率は低い傾向を示した。さらにMRSA保菌患児を治療している施設のほうが、総感染率・MRSA感染率ともに低い傾向であった。そこでVLBWにおけるMRSA感染率 (MRSA感染数/総感染数: MRSA感染の総細菌感染における割合) の高低により病院分類した。図2でMRSA感染率を4分画して、それぞれの病院数の分布を見た。感染率25%未満の病院が約半数あり75%以上の病院は7分の1であった。

表1 菌種別院内感染症発症数
(アンケート回答の90施設のデータをすべて含む)

| | M R S A | 緑 膿 菌 | カン ジダ (真菌) | C N S | エン テロ バクテ リ | 大 腸 菌 | クレ ブ シエラ | 腸 球 菌 | G B S | セラ チア | アシ ネト バクテ リ | ヘモ フィス ・イン フルエ ンザ | そ の 他 | 菌 不 明 | 総 計 | 入 院 数 |
|--------------|------------------|-------------|------------------|-------------|----------------------|-------------|----------------|-------------|-------------|----------|----------------------|-------------------------------|-------------|-------------|--------|-------------|
| <1,500gの感染数 | 165 | 21 | 18 | 18 | 7 | 5 | 6 | 4 | 2 | 4 | 2 | 1 | 5 | 101 | 359 | 3,214 |
| 全感染中の頻度(%) | 46 | 5.8 | 5 | 5 | 1.9 | 1.4 | 1.7 | 1.1 | 0.6 | 1.1 | 0.6 | 0.3 | 1.4 | 28.1 | 100 | |
| <1,000gの感染数 | 92 | 15 | 16 | 15 | 5 | 4 | 4 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 | 58 | 221 | 1,185 |
| 全感染中の頻度(%) | 41.6 | 6.8 | 7.2 | 6.8 | 2.3 | 1.8 | 1.8 | 1.4 | 0.5 | 0.9 | 0.9 | 0.5 | 1.4 | 26.2 | 100 | |
| うちELBWの割合(%) | 55.8 | 71.4 | 88.9 | 83.3 | 71.4 | 80 | 66.7 | 75 | 50 | 50 | 100 | 100 | 60 | 57.4 | 61.6 | 36.7 |

感染による死亡数

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|------|------|------|------|------|-----|------|-----|-----|----|-----|-----|------|------|------|
| <1,500gの死亡数 | 20 | 7 | 11 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 14 | 65 |
| 菌種別死亡率(%) | 12.1 | 33.3 | 61.1 | 22.2 | 14.2 | 20 | 16.7 | 25 | 0.0 | 50 | 100 | 0.0 | 20 | 13.9 | 18.1 |
| 1,000~1,499gの死亡数 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| 菌種別死亡率(%) | 4.1 | 16.7 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 100 | 50 | 100 | 0.0 | 50 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 5.8 |
| <1,000gの死亡数 | 17 | 6 | 11 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 14 | 57 |
| 菌種別死亡率(%) | 18.5 | 40 | 68.8 | 26.7 | 20 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 50 | 100 | 0.0 | 33.3 | 24.1 | 25.8 |

表2 発症部位別感染症発症数
(アンケート回答の90施設のデータをすべて含む)

| | 敗 血 症 | 敗 血 症 疑 | 肺 炎 | 髄 膜 炎 | 関 節 炎 | 皮 膚 炎 | 腸 炎 | 膿 瘍 | 臍 炎 | N T E D | 壊 死 性 腸 炎 | 尿 路 感 染 | そ の 他 | 血 流 感 染 | 総 計 | 入 院 数 |
|--------------|-------------|------------------|--------|-------------|-------------|-------------|--------|--------|--------|------------------|-----------------------|------------------|-------------|------------------|--------|-------------|
| <1,500gの感染数 | 92 | 74 | 88 | 9 | 3 | 18 | 10 | 5 | 14 | 34 | 29 | 8 | 7 | 6 | 397 | 3,214 |
| 全感染中の頻度(%) | 23.2 | 18.6 | 22.1 | 2.3 | 0.75 | 4.5 | 2.5 | 1.3 | 3.5 | 8.6 | 7.3 | 2 | 1.8 | 1.5 | 100 | |
| <1,000gの感染数 | 69 | 51 | 59 | 6 | 3 | 9 | 3 | 2 | 4 | 5 | 27 | 3 | 2 | 5 | 248 | 1,185 |
| 全感染中の頻度(%) | 27.8 | 20.6 | 23.8 | 2.4 | 1.2 | 3.6 | 1.2 | 0.8 | 0.16 | 2 | 10.9 | 1.2 | 0.8 | 2 | 100 | |
| うちELBWの割合(%) | 75 | 68.9 | 67.0 | 66.7 | 100 | 50 | 30 | 40 | 28.6 | 14.7 | 93.1 | 37.5 | 28.6 | 83.3 | 62.5 | 36.7 |

感染による死亡数

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|------|------|------|------|-----|------|------|-----|-----|-----|------|-----|------|------|------|
| <1,500gの死亡数 | 33 | 9 | 9 | 3 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 16 | 0 | 1 | 1 | 76 |
| 感染症別死亡率(%) | 35.9 | 12.2 | 10.2 | 33.3 | 0.0 | 11.1 | 20 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 55.2 | 0.0 | 14.3 | 16.7 | 19.1 |
| 1,000~1,499gの死亡数 | 4 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| 感染症別死亡率(%) | 17.4 | 0.0 | 10.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 14.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 5.4 |
| <1,000gの死亡数 | 29 | 9 | 6 | 3 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 16 | 0 | 1 | 1 | 68 |
| 感染症別死亡率(%) | 42.0 | 17.6 | 10.2 | 50 | 0.0 | 22.2 | 33.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 59.3 | 0.0 | 50 | 20 | 27.4 |

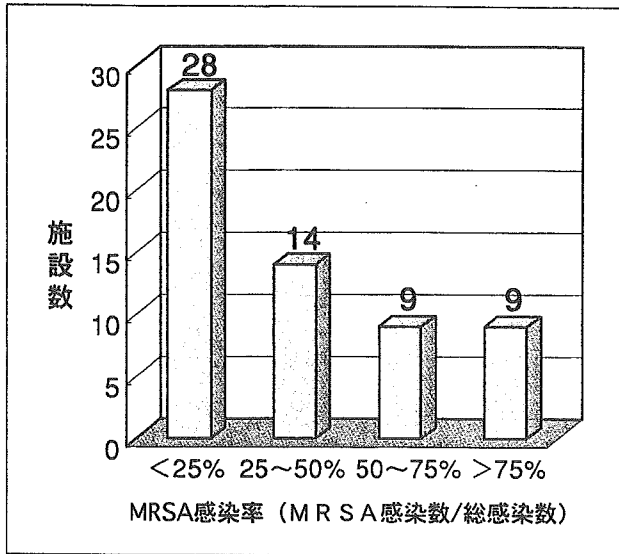


図2 MRSA感染率による施設数の分布

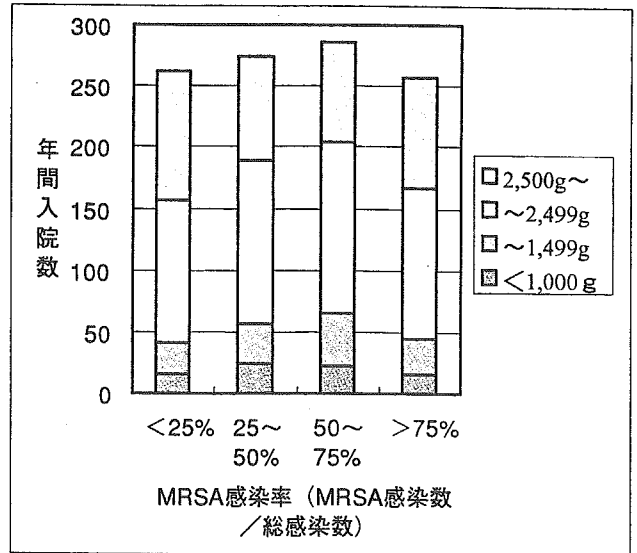


図3 NICUの規模 (体重別入院数)

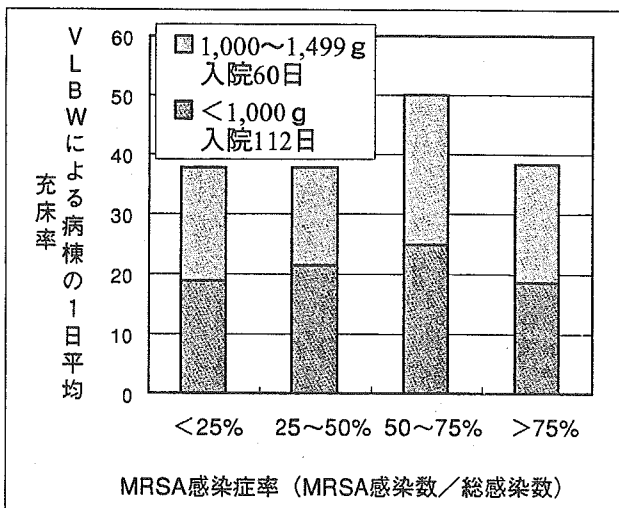


図3補 VLBWの病床に占める割合

入院期間を1,000g未満で112日, 1,000~1,499gで60日と仮定した

2) 施設規模の比較

図3に各NICU群の体重別平均入院数を示した。さらにNICUの忙しさの指標として各病院の定床数から1,500g未満の児の病床を占める割合(占床率)を計算した。大阪府立母子保健総合医療センターのNICUでの出生体重別平均入院日数(1,000g未満112日, 1,000~1,499g60日, 1,500~2,499g36日, 2,500g以上12日)を適用して各体重群のべ入院日数を計算しVLBWの病床に占める割合を計算すると, 1日平均充床率は図3補のようになる。MRSA感染率が50~75%の

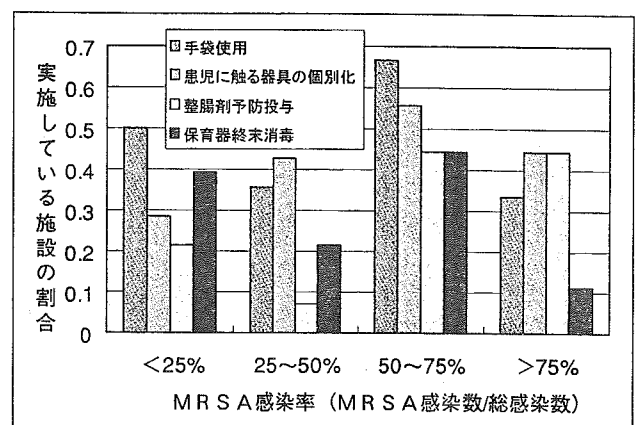


図4 感染予防対策項目実施施設の割合

病院だけが最も高い50%レベルにあり, 各種処置の必要なVLBWの占める病床が多く最も忙しい病院群と考えられた。

3) NICUにおける勤務体制

勤務体制の指標として, 医師の一月あたりの当直回数と夜勤時の看護師一名あたりの担当児数を比較した。各グループ間で有意な差はないが, 上記データと同様に感染率50~75%の夜勤看護師担当患児数が6.4名と比較的多い傾向が見られた(25%未満: 6.1, 25~50%: 5.9, 75%以上: 4.7)。

4) 院内感染予防対策の実施率 (図4)

手袋使用・器具の個別化・整腸剤予防投与・保育器の終末消毒などの4項目は, やはり50~

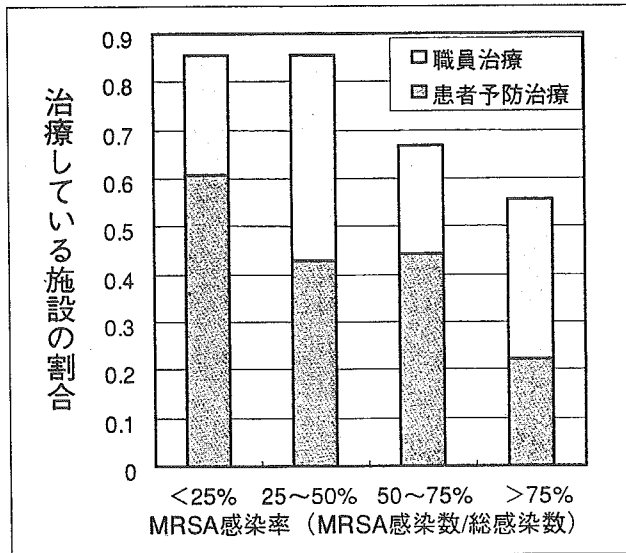


図5 保菌職員・患児のバクトロバン治療の割合

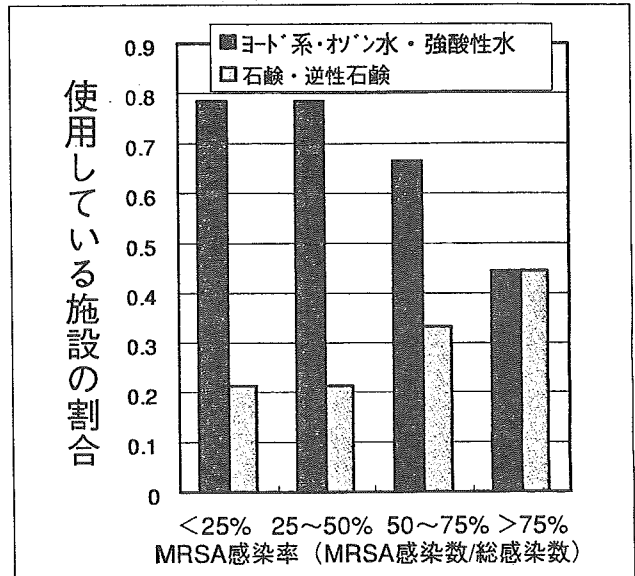


図6 手洗い消毒剤の使用割合

75%の群が他に比べても明らかに対策を実施している事がわかる。またこの群は、夜勤の看護師あたりの担当児数のもっとも多い群でもある。また75%以上の群で目立つのは、保育器の終末消毒実施率が最も低いことである。

5) MRSA 保菌者（患児）の消毒について

MRSA 保菌者のバクトロバン軟膏による治療の割合を図5で示した。職員の治療に差はないが、保菌患児の治療はMRSA 感染率が低いほど行なっていることがわかる。

6) 手洗いの消毒剤について

図6に手洗いの消毒剤の使用頻度を示した。ヨードやオゾンなどの物理化学的に滅菌する消毒剤を、MRSA 感染率が低い施設ほど使用し、逆に薬剤耐性ができやすい逆性石鹼をMRSA 感染率が高い施設が使っていることが判明した。

7) MRSA 感染率と感染予防対策項目との関連について

MRSA 感染率の高い病院では、VLBWの総感染率が高い・MRSA 保菌患児の治療は少ない・処置における手袋使用率は低く・児に使用する器具の個別化率は高い・手洗い消毒剤としてヨード・オゾン水の使用率は低く・保育器終末消毒の実施率も低いなどが浮かび上がってきた(表3)。

表3 MRSA 感染率と感染予防対策項目との比較 (+1個は約20%の実施率とした)

| | MRSA感染率 | |
|----------------|----------|----------|
| | 低い(<25%) | 高い(>75%) |
| 保菌患児治療 | +++ | + |
| 保菌職員治療 | + | ++ |
| 手袋使用 | +++ | ++ |
| 器具の個別化 | ++ | +++ |
| 保育器終末消毒 | ++ | + |
| 手洗い液(ヨード・オゾン等) | +++ | ++ |
| 手洗い液(逆性石鹼) | + | +++ |
| 整腸剤予防投与 | ++ | +++ |
| MRSAマニュアル有無 | +++ | ++ |

についてMRSA 感染率25%未満と75%以上をそれぞれ目的変数とし、バクトロバンによる保菌職員治療・バクトロバンによる保菌患児治療・手袋使用・整腸剤予防投与・器具の個別化・ホルマリンによる保育器終末消毒・手洗い消毒剤の各項目を説明変数として多重ロジスティック回帰分析を行なうと、「バクトロバンによる保菌患児治療」が有意に感染率を低下させる項目(MRSA 感染率25%未満:オッズ比3.34, p = 0.044, MRSA 感染率75%以上:オッズ比0.153, p = 0.082)として、また「ホルマリンによる保育器終末消毒」が(MRSA 感染率25%未満:オッズ比3.74, p=0.054)として低下傾向がでた。また「病棟感

染係が看護師のみ」がMRSAを0%にさせる項目としては悪化因子であった（オッズ比0.1, $p=0.02$ ）。

結論と考察

今回の院内感染症数の把握は1995年の志村ら¹⁾のアンケート調査に準じて行った。2000年の本邦における主要なNICUでは、やはりMRSA感染が依然として高い頻度でNICU院内感染症として続いていることが判明した。それ以後の高橋らのNICUにおけるNTED発症についての報告^{2) 3)}からも、MRSAが大きな問題であると考えられる。1995年の志村らの報告では、77NICUに入院した極低出生体重児3,250名で平均発症率が11.8%で、そのうち重症MRSA感染症は4.2%で、一方院内感染症の起炎菌はMRSA34%、緑膿菌9.4%、カンジダ3.8%で菌不明が32.2%であった。今回の60施設におけるVLBW入院児院内感染症の平均発症率は11.1%で平均MRSA感染症発症率は5.1%であり、最も多い起炎菌はMRSAで46%、次いでコアグラセ陰性ブドウ球菌(CNS)5.3%、カンジダ4.7%、緑膿菌3.6%、菌不明26.3%であった。CNSの増加と、緑膿菌の減少が見られるが、高レベルのMRSA感染とカンジダの率はほとんど変わっていない。

一方MRSA株の血清型は病院検査室で調べられることが少ない。アンケート内容からNTED発症数より推測すると統計学的検討を行った60施設中44施設でやはりNTEDが問題になっていた。そこで、MRSA感染症に的を絞って、院内感染予防対策項目の評価をするために、各施設におけるMRSA感染率(MRSA感染数/総感染数:MRSA感染の総細菌感染における割合)を求め、MRSA感染率を4分画してその高低により病院を分類した。ついで感染率の25%未満と75%以上の施設でのMRSA感染対策内容を比較し、感染率に関与していると考えられる項目を抽出した。この結果、もっとも効果のある対策は

「バクトロバンによる保菌患児治療」という結果が出たが、施設による実施方法が異なるために、別のアンケートをとってさらに注意深い検討が必要である。また「ホルマリンによる保育器終末消毒」が感染を減少させる傾向をもつ因子と判明したが、米国のCDCガイドラインではホルマリンガスの使用は環境汚染のためにごく一部の滅菌(歯科用)を除いて禁止されている。しかしわが国では、滅菌に使用したホルマリンガスを熱と電気分解により水と炭酸ガスにまで分解して排出するホルマリンガス滅菌器(2003年には米国での特許も取っている)が発売されている。一方、整腸剤の予防投与が、MRSA感染悪化傾向(MRSA感染率75%以上:オッズ比6.32, $p=0.057$)となっているが、詳細を調べると確かに投与施設はMRSA感染率75%以上に比較的多く、25%未満では少なかった。このことは、むしろ悪化因子と考えるよりも、患児の細菌叢を改善するために医療側で実施しうることとして努力している結果である。なぜなら、前者での感染によるVLBWの平均死亡率は0.95%であり、一方後者(25%未満)の施設では1.73%であったからである。

ついで、効果的と考えられている「手袋の使用」については、有意な差がでなかった。これは各施設における手袋の使用方法に変化があり、効率的な分類がアンケート情報入手に際してできていなかったためと考えている。大城ら⁴⁾、長谷川ら⁵⁾、樋口ら⁶⁾の報告からも有意に減少することができているので、項目の再分類が必要と考えている。手洗いの消毒剤の差は大きいと考えられたが、解析では有意に出なかった。ただ p 値を0.15未満で区切るとMRSA感染率75%以上にならないようにする項目として出てくるので、今後検討する必要はある。

MRSA感染率の高い施設では、保育器の消毒剤と手洗いの逆性石鹼が同じような成分であることが多いので、消毒剤耐性MRSAの病棟での蔓延が危惧される。この場合には、1本の綿棒を滅

菌生理食塩水に浸した後に、これで使用前（各施設のやり方で消毒後）の保育器の全周囲を拭き、これでMRSAが常に検出されるようであれば、保育器の消毒効果がない証拠となる。この場合には手洗いを含めた各種の対策は全く効果がない。今後は保育器の環境汚染調査として、この綿棒検査をサーベイランス項目に入れることを考慮せねばならない。

このアンケート調査で、解析対象の60施設のうち12施設が、過去1年間で1ヶ月以上MRSA保菌児がゼロであった経験をもつ。これらの施設は超低出生体重児の平均入院数が18名、極低出生体重児で50名の施設であった。このうち7施設はVLBWにおけるMRSA感染症の発症はなく、MRSAをほぼ駆逐できている病院が60施設のうち7施設はあるということである。これらの病院で行われていることを再度勉強することが大切なことであろう。

現在、われわれは厚生科学研究として院内感染予防対策サーベイランスの基本的入力ソフトの開発を目指している。ついで上記のように施設間比較のための方法論についての検討を行い、今後のNICU院内感染予防対策の強化を全国レベルで図ろうとしている⁷⁾。このためには、NICUで日常診療されている医師でも容易に入力ができ、しかも感染症の登録においてはチェックボックス式に定義が作られている入力ソフトの作成が最も望まれる。更には、感染症入力後にデータとして出力される感染率とその病院における感染対策項目（施設情報として入力できる）との比較検討が可能なソフトの作成が必要となる。

謝辞：アンケート調査にご協力いただいた90施設のNICU担当者の方々に深謝いたします。

この研究は厚生科学研究「薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究」および「新生児及び乳幼児のMRSA感染等の院内感染のリスク評価及び対策に関する研究」により補助を受けている。この研究の要旨は平成13年第46回日本未熟児新生児

学会において「アンケート調査によるNICU院内感染対策の病院別傾向」として発表した。

文 献

- 1) 志村浩二, 安次嶺馨. 院内感染対策についての検討—全国アンケート調査をもとに—平成6年度厚生省心身障害研究「ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究」分担研究ハイリスク児の管理に関する研究. 平成6年度研究報告書 1995 ; 55.
- 2) 崔信明, 高橋尚人, 仁志田博司. MRSA感染及びその対策に関する意識調査. 日児誌 2001 ; 105 : 1123-1125.
- 3) 高橋尚人, 矢田ゆかり, 本間洋子他. 本邦の新生児集中治療室(NICU)におけるMRSA保菌に関する全国調査. 日児誌 2004 ; 108 : 273.
- 4) 大城誠, 高橋理栄子, 西川浩他. 新生児集中治療室におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌保菌児の減少—手袋着用の効果—. 日児誌 1998 ; 102 : 1171-1175.
- 5) 長谷川功, 徳田幸子, 羽田聡他. 当院NICUにおけるメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)対策の検討—ディスプレイ手袋着用の効果—新生児誌 2001 ; 37 : 474-478.
- 6) 樋口隆造, 奥谷貴弘, 坊岡美奈他. NICUにおける院内感染に対する使い捨て手袋の効果. 日児誌 2004 ; 108 : 757-760.
- 7) 北島博之. 新生児集中治療室(NICU)における院内感染対策サーベイランスシステム構築. 「新生児及び乳幼児のMRSA感染等の院内感染のリスク評価及び対策に関する研究」平成13年度報告書 2002 ; 35-39.

アンケートご回答協力病院名

(全部で90病院。感染症データは全ての病院からいただいた。そのうち院内感染対策項目検討のための統計に使用させていただいた病院は太字の60病院)

遠軽厚生病院, 苫小牧市立総合病院, 富良野協会病院, 市立札幌病院, 北海道大学医学部付属病院周産母子センター, 北海道立小児総合保健センター, 青森県立中央病院, 国立弘前病院, 八戸市民病院, 岩手医科大学, 仙台赤十字病院, 東北大学医学部, 秋田大学医学部, 国立郡山病院, (株)日立製作所日立総合病院, 自治医科大学, 桐生厚生総合病院, 群馬県立小児医療センター, 群馬大学医学部, 埼玉医科大学総合医療センター, 埼玉県立小児医療センター, 川口市立医療センター, 旭中央病院, 松戸市立病院, 千葉市立海浜病院, 東邦大学佐倉病院, 国立小児病院, 国立国際医療センター, 帝京大学医学部, 都立八王子小児病院, 都

立豊島病院, 都立墨東病院, 日本赤十字社医療センター, 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター, 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院, 山梨県立中央病院, 長野県立こども病院, 長野赤十字病院, 新潟市民病院, 新潟大学医学部, 福井医科大学, 石川県立中央病院, 厚生連高岡病院, 岐阜県立岐阜病院, 国立療養所長良病院, 聖隷浜松病院, 聖隷三方原病院, 一宮市立市民病院, 藤田保健衛生大学, 豊橋市民病院, 名古屋市立大学医学部, 国立三重中央病院, 大津赤十字病院, 京都第一赤十字病院, 日本バプテスト病院, 愛仁会高槻病院, 関西医科大学, 大阪市立総合医療センター, 大阪府立母子保健総合医療センター, 淀川

キリスト教病院, PL病院, 近畿大学医学部, 神戸大学医学部, 奈良県立医科大学, 奈良県立奈良病院, 和歌山県立医科大学, 国立岡山病院, 厚生連尾道病院, 倉敷中央病院, 県立広島病院, 国立福山病院, 島根県立中央病院, 済生会下関総合病院, 山口赤十字病院, 阿南共栄病院, 香川医科大学, 高松赤十字病院, 愛媛県立中央病院, 松山赤十字病院, 北九州市立医療センター, 九州大学医学部, 九州厚生年金病院, 産業医科大学, 福岡市立こども病院, 国立病院九州医療センター, 国立嬉野病院, 福岡大学医学部, 熊本市立熊本市市民病院, 大分県立病院, 沖縄県立中部病院

Analyses of surveillance items for effective preventive measures against nosocomial infection in NICU

*¹ Osaka Medical Center for Maternal and Child Health, *² Fukuoka Children's Hospital,
*³ Juntendo University Izunagaoka Hospital, *⁴ Nagoya 2nd Red Cross Medical Center,
*⁵ Nagano Children's Hospital, *⁶ International Medical Center of Japan

Hiroyuki KITAJIMA *¹, Tsutomu KONDO *², Seigo SHIGA *³
Hisanori SOBAJIMA *⁴, Tomohiko NAKAMURA *⁵, Hirofumi MIYAZAWA *⁶

We investigated effective preventive measures against nosocomial infections in 60 large Neonatal intensive care units (NICUs) that had over 20 admissions of very low birth weight (VLBW) infants annually in Japan, by a questionnaires survey of infected patients' lists in 2,000 and various control measures in details. Ninety of the 169 facilities replied to these questionnaires (53.2%). Nosocomial infection rate was 11.1% in 3,214 admissions of VLBW and the rate of MRSA infection dominated as 46% in total nosocomial infections. Related items of preventive measures for MRSA infection were as follows; total infection rate, treatment of MRSA carrier infants, usage of gloves, individual use of various devices, hand washing with disinfectants, terminal sterilization of incubators. Multiple regression analyses using items described above revealed that mupirocin ointment therapy against MRSA carrier infants reduced significantly the total MRSA infection rates (OR : 3.34, $p = 0.044$) and the terminal sterilization of the incubators was relatively effective (OR : 3.74, $p = 0.054$). It is necessary to include these items in the surveillance system in order to search effective control measures against nosocomial infection, especially MRSA infection.

新生児医療連絡会会員の所属する169施設へ2000年における極低出生体重児(VLBW)の院内感染のアンケート調査を行い、新生児集中治療室(NICU)における感染予防対策のうち効率的なサーベイランス項目を探することを目的とした。回答を得た90施設(回答率53.2%)のうちVLBW年間入院数20名以上の60施設のMRSA感染対策を検討した。VLBW(3,214入院)の院内感染率は11.1%でMRSA感染が46%を占めた。MRSA感染症対策項目を検討すると、MRSA感染率(MRSA感染数/総院内感染数)の高い病院では、高い総感染率・少ないMRSA保菌患児治療・低い処置中手袋使用率・高い器具個別化率・低い手洗いのヨードやオゾン水使用率・低い保育器終末消毒率であった。MRSA感染率を目的変数・上記項目を説明変数として多重ロジスティック回帰分析を行なうと、ムピロシンによる保菌患児治療(OR : 3.34, $p = 0.044$)が有意に感染率を低下させ、保育器終末消毒(OR : 3.74, $p = 0.054$)もその傾向であった。上記の背景因子を含めた病院のシステム情報を院内感染対策サーベイランスの調査項目に盛り込む必要性を認めた。

Current Focus

[混合病棟の問題点]

産科病棟の混合化に関する実態からみた

正常新生児病棟における MRSA 感染の危惧

北 島 博 之

助 産 雑 誌

第 59 卷 第 8 号 別刷

2005 年 8 月 25 日 発行

医学書院

産科病棟の混合化に関する実態からみた 正常新生児病棟における MRSA 感染の危惧

大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科部長

北島 博之

要旨

平成 15 年度の厚生労働省医療機関関係者養成確保対策費等補助金看護職員確保対策特別事業による調査によると、全国規模で一般産科病棟において産科単独で病棟運営ができていているのは 8.6% に過ぎず、その多くは、許可病床数 501 床以上の大規模病院に集中し、産科病床 21 床以上の比較的大きな産科病棟に限定されており、その他は婦人科や内科ひいては小児科などの混合病棟であることが判明した。しかも産婦人科群・混合群での看護管理者の不安・心配事のアンケート内容では、感染・ケア不足の順であり、感染の不安の大部分は、両群ともに婦人科や内科の成人患者（ターミナルケアも含まれる）の持つ MRSA や肺炎の病原菌が、母子とくに新生児へ感染することを危惧していた。ケア不足の内容は、産婦人科群では重症患者や分娩中の産婦が優先され、分娩第 1 期の産婦へのケアや母子へのケアに時間がなく

なること、混合群では母子へのケアが十分に行なえないだけでなく、他科の患者のケアも行ないえなくなることが問題であった。出産は病気ではなく母子は健康な人であることが、ケアが後回しにされる大きな理由となっている。

今後の産科病棟は、地域の要望に合わせて健康棟として運営されてゆくべき施策が重要となってくる。さらに児童虐待が大きな問題となっている昨今、その予防は周産期に集約される。すなわち、良いお産から良い子育てにつなげられる体制作りが最も必要な時期に来ている。しかし、上述したような混合病棟体制は、先進国のなかでは日本にしかなく、分娩を含む周産期に母親そして家族へさらなる辛さを持ち込んでしまう体制であることはいうまでもない。周産期医療体制としては早急に改善されなければ、将来に禍根を残す大きな問題であることを、周産期関係の医療者と共に行政も認識する必要がある。

はじめに

日本助産師会による産科病棟における混合科の実態に関する報告書から¹⁾

平成 15 年度の厚生労働省医療機関関係者養成確保対策費等補助金看護職員確保対策特別事業により、病院要覧掲載の産科を標榜する 1,000 病院にアンケートを送り、533 通の有効回答から以下のことが判明した。

対象 533 病院のうち産科群 46 (8.6%)、産婦

人科群 89 (16.7%)、混合群 398 (74.7%) であり、産科単独で病棟運営ができていているのは 8.6% に過ぎない。その産科病棟の配置の多くは、許可病床数 501 床以上の大規模病院に集中し、産科病床としては 21 床以上の比較的大きな産科病棟に限定されていた。しかも産婦人科群・混合群での看護管理者の不安・心配事のアンケート内容では、感染 32%、ケア不足 28%、安全管理 18%、環境 15%、新生児管理 7% であり、混合群では、感染 41%、ケア不足 21%、

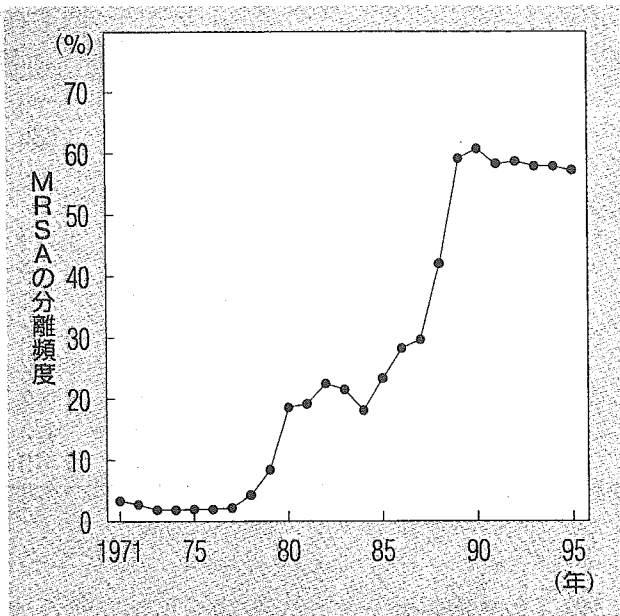


図1 臨床ブドウ球菌株における MRSA の割合

安全管理9%であった。

この感染の不安の大部分は、両群ともに婦人科・内科の成人患者(末期医療も含まれる)の持つ MRSA や肺炎の病原菌が新生児へ感染する可能性を危惧していることであった。またケア不足の内容は、産婦人科群では重症患者や分娩中の産婦が優先され、分娩第1期の産婦へのケアや母子へのケアの時間がなくなることが危惧され、混合群では母子へのケアが十分に行えないだけでなく、他科の患者のケアも行ないえなくなることが問題であった。出産は病気ではなく母子は健康な人であることが、ケアが後回しにされる大きな理由となっている。これらの問題点を、周産期に携わる者として院内感染と母子関係の構築という観点から、今後の病棟のあり方を論ずる。

MRSA 感染症の NICU・周産期病棟(正常産科新生児病棟)への拡がりについて²⁾

1961年に英国で初めて MRSA が報告され、1970年代に世界各国で MRSA 感染の増加がみられた。一方、1980年代に入ると各国で抗生

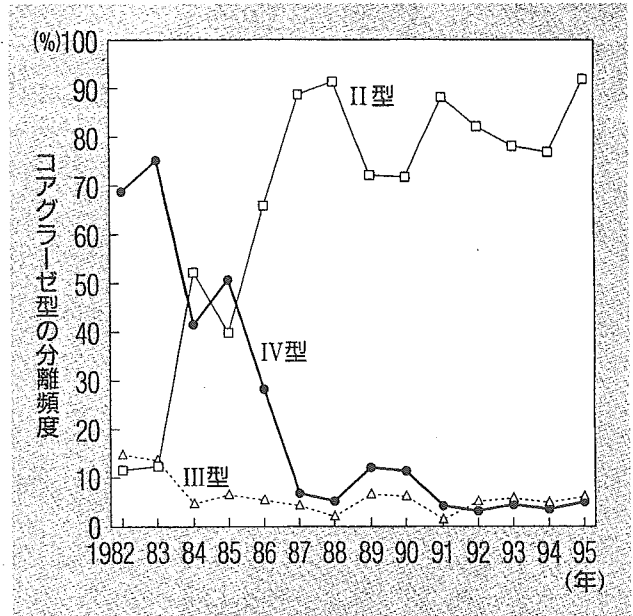


図2 MRSA におけるコアグララーゼ型の年別分布

剤使用の厳密な対策が行なわれ、急激に減少したが、日本においてのみ急激な増加を示した。日本ではグラム陰性桿菌対策に新しいセフェム系薬剤が開発され、予防的投与も含め多くの新しい抗生剤が成人領域で使用され、さらに耐性化を促した(図1)。

その背景には日本において第2, 3世代セフェム系の薬剤の開発がしのぎを削り、臨床では大病院の入院患者から町の診療所の外来診療にいたるまで、予防的ということでも大量の新しい抗生剤が使用された。

一方、臨床で分離される MRSA の株の多くはコアグララーゼII型であり、毒素性ショック症候群毒素(toxic shock syndrome toxin-1; TSST-1)産生株と変化してきた(図2)。コアグララーゼは黄色ブドウ球菌の毒性因子の1つである。黄色ブドウ球菌はコアグララーゼによって8つの型に分けられる²⁾。コアグララーゼII型の株は1983年以来、急速に増加しており、一方IV型は減少している(図2)。さらに表1に示すように、II型の株は数種の腸管毒素や TSST-1 毒素のような他の株がほとんど持っていない毒素を持っており、最も毒性の強い株である。

1980年代後半から、一部の NICU において

表1 コアグラエゼ型別の毒素産生

| Toxin | コアグラエゼ型別によるエンテロトキシン産生株の分離数 | | | | | | | | |
|--------------------|----------------------------|-----|-----|----|---|----|-----|------|-----|
| | I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII | 合計 |
| エンテロトキシンA | 0 | 6 | 2 | 27 | 0 | 0 | 14 | 0 | 49 |
| エンテロトキシンB | 1 | 11 | 1 | 1 | 1 | 2 | 18 | 1 | 36 |
| エンテロトキシンC | 1 | 4 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 9 |
| エンテロトキシンD | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| TSST-I | 1 | 11 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 |
| TSST-I+エンテロトキシンA | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| TSST-I+エンテロトキシンB | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| TSST-I+エンテロトキシンC | 1 | 88 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 94 |
| TSST-I+エンテロトキシンA+C | 0 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 22 |
| TSST-I+エンテロトキシンB+D | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| None | 21 | 54 | 48 | 10 | 8 | 0 | 31 | 3 | 175 |
| 合計 | 25 | 206 | 58 | 40 | 9 | 4 | 64 | 4 | 410 |

MRSA 感染症が報告され始め、1990年代半ばから後半にかけて全国のNICUで問題になってきたといえる。志村ら³⁾の報告によると、1994年には北海道・関東・九州の一部のNICUからMRSA感染症が見られていたが、1996年には中部・関西・四国と全国への広がり、発症数の増加も多くの施設で見られている。

とくに新生児TSS様発疹症(neonatal TSS-like exanthematous disease; NTED)は、高橋ら⁴⁾は病気の原因がMRSAの産生するTSST-1毒素に由来し、この毒素がスーパー抗原として作用することを証明した。この病気は1995年には19/74(25.7%)、1998年には91/152(59.9%)の高率でNICUを持つ施設で見られており、全国のNICU・新生児病室で問題になっていると考えられる⁵⁾。これらの問題をいかに解決してゆくかを目的とする。

周産期における感染予防の基本原則

分娩室で問題のない正常新生児には、上述したように母親固有の正常菌叢を児に積極的に定着させることである。そして正常細菌叢の定着により、病原性細菌の定着を防ぐ。そのためには以下の5項目を遂行することで、かなりの院内感染予防の効果があると考えられる。NICU

入室の児は2)が実施できないだけで基本的には変わらない。

- 1) 分娩後早期からの抱っこ・カンガルーケア(皮膚へ)と早期授乳(口腔内・腸管内)
- 2) 母児同室・同床の徹底(他者の介助による水平感染を排除する)
- 3) 母乳哺育でビフィズス菌の腸内での定着を図ること
- 4) 児に触れる前後の消毒剤による手洗いと沐浴の個別化(1回毎に浴槽の消毒)
- 5) 計測器具の個別化や消毒(体温計・聴診器などを個人別にする)

新生児の皮膚は無菌であり、MRSAの感染を予防するには、図3の毛嚢や皮脂腺内に母親の表皮ブドウ球菌を定着させることである。この原則を用いて、一般正常新生児病棟と新生児集中治療室(NICU)において、MRSAの院内感染予防対策をどのように実施する必要があるかを示す。

正常新生児病棟における院内感染についてMRSAによるSSSS院内感染の事例⁶⁾

最近起こった2回の新生児MRSA院内感染症例から感染対策について考察する。

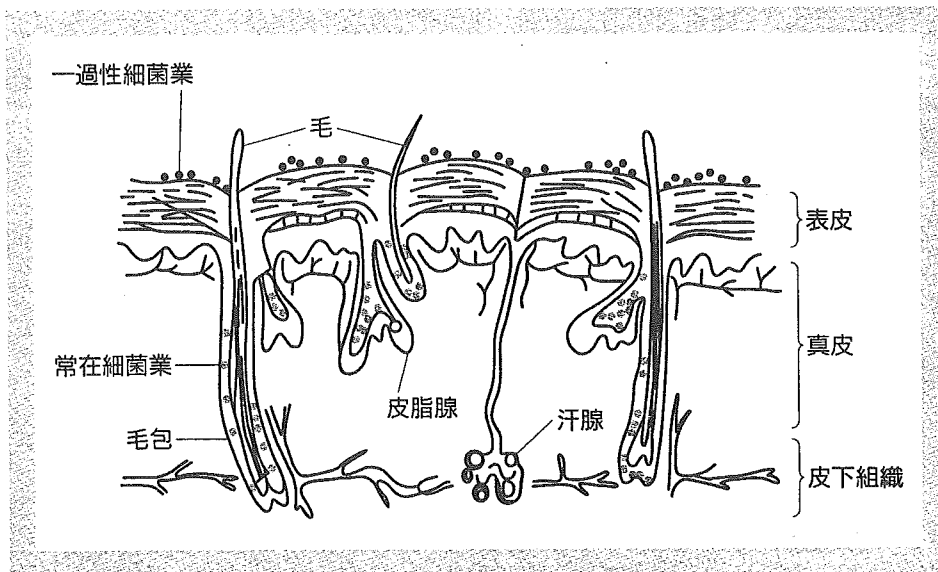


図3 皮膚の常在細菌叢(●……一過性細菌業, ●……常在細菌業)

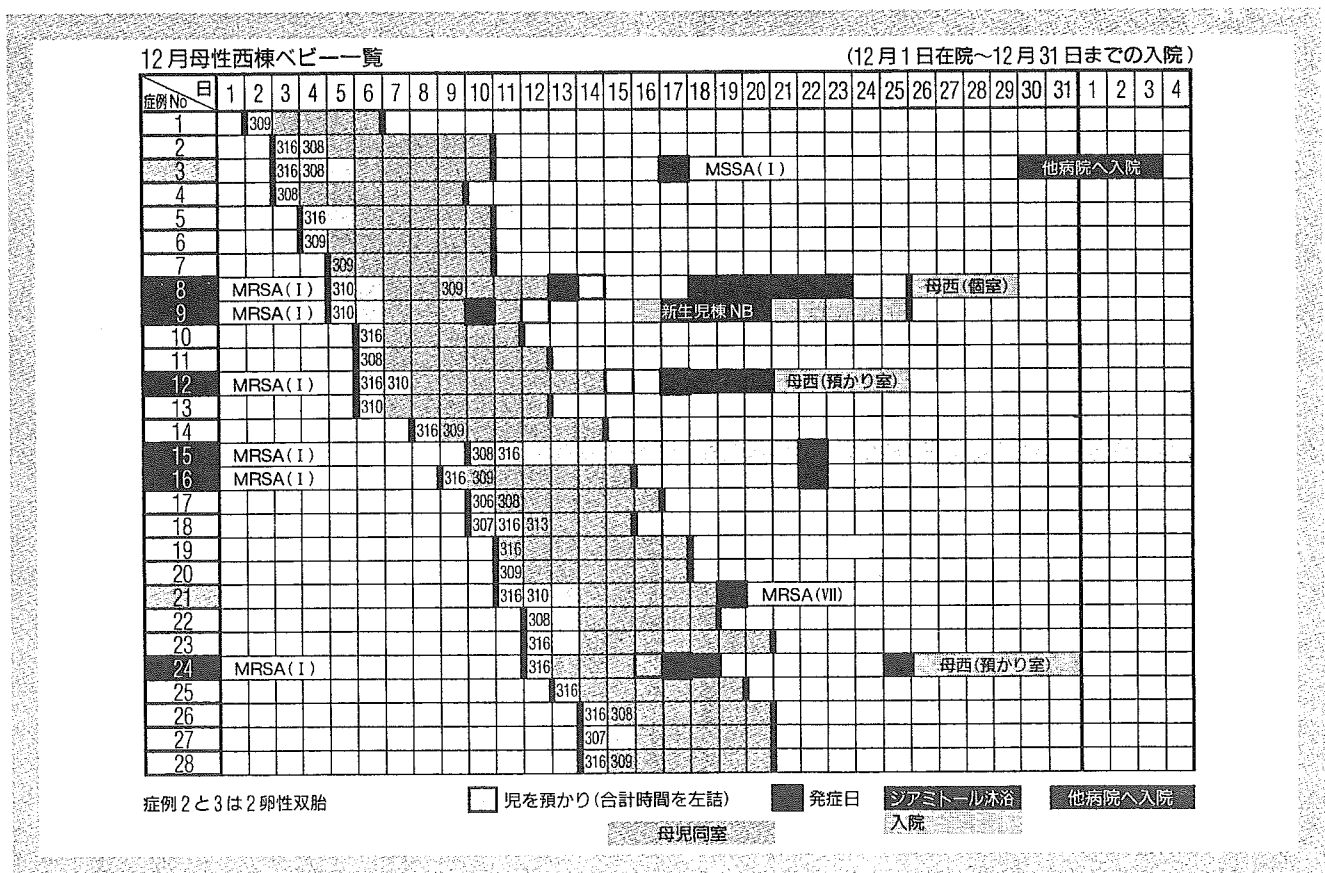


図4 事件1の発生状況 2001年12月の皮膚病変のある新生児8名の発生状況

●事件1

2001年12月, 正常新生児病棟でコアグラゼI型MRSAによる黄色ブドウ球菌性皮膚剝離症(SSSS)が発生後10日までに7名罹患。西棟で6名発症, 4名は入院加療。東棟から1名退院後発症(図4)。発生後10日以内に病棟職員153名全員の鼻腔細菌検査を実施したが全員陰性。同時期に西棟では上記の株によるもの以外

棟で6名発症, 4名は入院加療。東棟から1名退院後発症(図4)。発生後10日以内に病棟職員153名全員の鼻腔細菌検査を実施したが全員陰性。同時期に西棟では上記の株によるもの以外

a. 症例9 入院時



目と口の周りの糜爛発赤が主症状

b-1. 症例8 ジアミトール液で清拭後2日



逆性石鹼で消毒後2日

b-2. 消毒後6日



全身へ病変が拡がり、その後沈静化へ

b-3. 消毒後2週間



皮膚病変は劇的に改善

図5 院内感染の発症から沈静まで

に、コアグラゼI型のMSSAによるSSSS1例とコアグラゼVII型のMRSAによる水疱性膿痂疹が各1例ずつ発症した。後日、SSSSの原因株であるコアグラゼI型のMRSA7株をPFGEにて解析したところ、西病棟の6株はすべて同一であり院内感染と断定し得たが、

東病棟の1株のみが少し異なっており、別の株と推定された。また発病初期には、起炎菌はMSSAと報告されていたため、患児の症状拡大予防のために、皮膚の消毒をジアミトール(逆性石鹼)液で行なった。しかし、この菌が消毒剤耐性を持っていたために、それまで

| 月 | 件数 | II型 | III型 母東 | III型 母西 | III型 NICU | IV型 |
|-----|----|-----|---------|---------|-----------|-----|
| 1月 | 0 | | | | | |
| 2月 | 0 | | | | | |
| 3月 | 2 | 1 | | 1 | | |
| 4月 | 1 | | 1 | | | |
| 5月 | 1 | | | | | 1 |
| 6月 | 0 | | | | | |
| 7月 | 1 | | | 1 | | 1 |
| 8月 | 1 | | 1 | | | |
| 9月 | 4 | | 3(3) | 1(1) | | |
| 10月 | 4 | | | 1(1) | 3(3) | |
| 11月 | 3 | | 1(1) | 1(1) | 1(1) | |
| 12月 | 6 | | 4(4) | 2(2) | | |
| 計 | 23 | 1 | 10(8) | 7(5) | 4(4) | 2 |

発症者数()内は SSSS 発症者数

MRSA 株の毒素型

| コアグラゼ | R/S | ET | EXT | TSST |
|-------|-----|-----|-----|------|
| III | R | (-) | a | (-) |

上記の菌による発症者

| 月 | 母東 | 母西 | NICU | 計 |
|-----|----|----|------|----|
| 9月 | 3 | 1 | | 4 |
| 10月 | | 1 | 3 | 4 |
| 11月 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 12月 | 4 | 2 | | 6 |
| 計 | 8 | 5 | 4 | 17 |

図6 事件2の発生状況 2002年 母性棟・新生児棟 MRSA 月別・型別発生状況

MRSA の菌に対抗していた母親からの皮膚のブドウ球菌が殺菌されて、逆に全身へ病変を広げることとなった(図5)。

発症例(8例)と非発症例(20例)の比較検討した項目内容(発症の有無・預かり時間・帝王切開の有無・ミルク哺乳の有無・哺乳回数)を示した。

- 1) 哺乳回数と発症：第1生日の哺乳回数が少ないほど発症しやすい。

発症群(6.0±2.4)：非発症群(9.6±2.6)
P=0.0041

- 2) 預かり時間と発症：初期5日間の預かり時間が長いほど発症しやすい。

発症群(49.0±22.9)：非発症群(29.2±13.9)P=0.0091

- 3) 母乳哺育と人工乳哺育：人工乳哺育のほうが発症しやすい。

母乳：人工は発症(4：4)非発症(18：2)
P=0.0384(Fisherの直接確率)

以上の結果から、早期からの母子接触と母乳栄養を行なうことが、最も有効と考えられた。

また、MRSA株は病院で育っているために皮膚の消毒剤には耐性であることが多く、皮膚

の消毒剤使用は正常新生児の母親から獲得した正常菌叢を殺してしまうために、症状のさらなる悪化を招く可能性がある。

●事件2

2002年9～12月に、コアグラゼIII型MRSAによるSSSSに17名が罹患。①散発的発症、②周産期各病棟にわたる発症、③10～11月のNICU症例から新生児科医師の保菌検査は陰性、④発症が事件1に比べて早いなどから、分娩時における早期接触感染を疑い、1)分娩立ち会いには手袋着用、2)分娩部職員の鼻腔保菌検査を実施。分娩部職員1名が同型菌を保菌しかも蓄膿症があり、バクトロバン軟膏にて鼻腔の除菌施行。以後発症例なし(図6)。

今回の事件において学んだことは、以下の4つである。

①MRSAの皮膚剥離毒素株が市中で増えてきていること。2001年以前は一度も経験しなかったMRSAによるSSSSが、とくに事件1のように発生することは、一般成人(市民)からの持ち込みが一番に考えられる。それは職員の保菌が証明されなかったからである。最近の報告によると乳幼児の「とびひ」の原因菌である黄